

用户名: 密 码:

- ▶ J Hepatol (中文版)

- 主委提示
- 学会活动
- ▶ 专家观点
- ▶ 国际学术动态
- ▶ 热点综述
- ▶ 热门话题
- ▶ 临床研究
- ▶ 流行病学
- ▶ 基础研究
- ▶ 研究快报
- ▶ 学术争鸣
- ▶ 新思维/好idea
- ▶ 好文推荐/奇文共析
- ▶ 指南讨论
- 学组镜像
 - 病毒性肝炎学组
 - 脂肪肝酒精性肝病
 - 肝衰竭及人工肝
 - 肝纤维化学组
 - 肝癌学组
 - 药物性肝病学组
- ▶ 病例报告
- ▶ 药物不良反应
- ▶ 会议精选
- 新书预告与推荐
- ▶ 基础医学与临床
- ▶ 继续教育
- ▶ 诊疗指南
- ▶ 专家会诊
- ▶ 基层声音
- 重点学科介绍
- 国外学会介绍

首页 -> [热点综述](#) -> 非酒精性脂肪性肝病与酒精性肝病的异同

非酒精性脂肪性肝病与酒精性肝病的异同

郑娉娉 王炳元

【关键词】 脂肪肝; 脂肪肝, 酒精性; 流行病学; 诊断; 治疗学; 自然转归?
Difference between non-alcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease.
ZHENG Ping-ping, WANG Bing-yuan.

【Key words】 Fatty liver; Fatty liver, alcoholic; Epidemiology; Diagnosis; Therapeutics; Natural history

【First author's address】 Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

Corresponding author: WANG Bing-yuan, Email: wangby@medmail.com.cn

脂肪性肝病是一种常见病,根据有无大量饮酒史可分为酒精性脂肪性肝病(alcoholic fatty liver, AFL)与非酒精性脂肪肝(NAFLD),前者是酒精性肝病(ALD)的一个类型。ALD是世界范围内发病率和病死率最高的疾病之一,其发生肝硬化和肝癌的机会要远超过NAFLD[1]。在临床工作中,两种疾病因无特异的临床表现,鉴别主要依赖于饮酒史,但一些患者的饮酒量介于两者诊断(指南)标准之间,此外回忆和估计的饮酒史并不可靠,而作为两种不同原因诱导的疾病,还可能存在重叠的情况。现就近年来流行病学、自然转归、发病机制、诊断和治疗等方面的研究结果对两者进行比较鉴别。

一、流行病学

NAFLD是一种与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和遗传易感性相关的代谢应激性肝损伤,疾病谱包括单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)及其相关肝硬化[2]。虽然存在地域差别,但研究表明,至少有10%的亚洲人患有NAFLD,且有逐渐增高的趋势[3]。单纯性脂肪肝有较好的预后,而10%~15%的NASH将发展为肝纤维化及相关肝硬化。在肥胖、2型糖尿病、高脂血症及高血压等代谢紊乱人群中,NAFLD发病率则更高。日本的一项研究结果显示,20%~25%的糖尿病患者伴有NAFLD的存在,其中NASH超过30%~40%,虽然人群肥胖的发生率低于西方国家,但NAFLD的发病率与之相当[4]。

由于长期大量饮酒导致的ALD包括了轻症ALD、AFL、酒精性肝炎(alcoholic hepatitis, AH)和酒精性肝硬化(alcoholic cirrhosis, AC)。欧美国家嗜酒人群中ALD发病率高达84%,其中20%~30%可发展为肝硬化。厉有名等[5]报道浙江人群饮酒率为26.96%,ALD的发病率为4.34%,AFL、AH和AC的发病率分别0.94%、1.51%和0.68%。饮酒量、饮酒方式、性别和种族等因素对ALD的发生和进展有重要影响。

中国人群ALD和NAFLD的发病率存在一定的差异。对广州市自然人群的调查结果发现,NAFLD和ALD的患病率分别为15%和0.4%[6];对上海市3175名成人的调查结果显示,两者分别为15.35%和0.79%[7]。但对沈阳市成人的调查结果显示,两者均高于南方省市,分别为22.39%和15%[8]。

二、自然转归

NAFLD与ALD的自然转归及其影响因素是不同的。大多数NAFLD患者在发生肝硬化前可能已有动脉粥样硬化,而后者相关的心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)对预期寿命和生活质量的影响明显高于肝脏本身,因此CVD是影响NAFLD预后的重要因素[3]。Matteoni等[9]对132例肝活组织检查确诊的NAFLD患者随访8年,发现死亡原因中CVD与肝病并列第二,仅次于肿瘤。

AH、AC及AC基础上的肝细胞癌是ALD主要的死亡原因,它的预后与饮酒密切相关,早期的戒酒后可完全恢复;对代偿期AC,持续饮酒者的5年生存率(70%)显著低于坚持戒酒者(90%);AC基础上发生AH的患者,4年的病死率超过60%[1]。肝功能一旦失代偿,持续饮酒的ALD患者5年生存率最好的只有30%。此外,AH患者全因病死率并不显著低于NASH;与发病率及病死率较高的AH、AC相比,NASH患者肝纤维化进展相对缓慢,早期对其采取有效的干预措施是非常重要的。

三、发病机制

NAFLD发病机制主要是与IR、肝脏脂肪代谢异常、线粒体功能障碍和氧化应激,遗传变异和代谢改变及细胞损伤的易感性等相关[10]。NAFLD的IR主要表现在肝脏、肌肉和脂肪组织的胰岛素敏感性降低。由于IR产生糖代谢障碍,脂肪动员增加,使血液中游离脂肪酸含量增高,高胰岛素血症促进肝脏对脂肪酸的合成,结果使大量的饱和脂肪酸蓄积在肝脏,远远超过了肝脏的运输处理能力,于是

Copyright 2008

中华医学会肝病学会

保留一切版权



沪ICP备05007189号

上海翼多信息咨询有限公司
提供技术支持

便转化成脂肪沉积在肝脏中。脂肪肝不仅与代谢综合征所有组分高度相关，又可能增加2型糖尿病和动脉粥样硬化的风险。IR所造成的肝脏葡萄糖、极低密度脂蛋白、C反应蛋白和凝血因子产生过剩，增加了CVD的额外风险[3]。此外，饱和脂肪酸还可能通过上调葡萄糖调节蛋白78表达，启动内质网应激从而诱导脂肪变性的肝细胞凋亡，并最终导致肝功能障碍[11]。

ALD主要是乙醇及其生物物的代谢过程中直接或间接诱导的炎症反应、氧化应激、肠源性内毒素、炎性介质和营养失衡（尤其是蛋白质-热量营养不良）等多种因素相互作用的结果。尤其是肠道屏障功能受损引起的肠源性内毒素血症及内毒素激活枯否细胞在ALD的发生和发展中有重要作用。肠源性内毒素与脂多糖结合蛋白、可溶CD14等血浆蛋白结合，再与脂多糖结合形成脂多糖-脂多糖结合蛋白复合物。脂多糖显著增加炎性细胞因子（如肿瘤坏死因子 α ）的转录与释放，炎性因子产生放大炎症效应，刺激星状细胞向成纤维细胞转化，导致肝纤维化的发生[12]。另外，乙醛可与多种蛋白形成的乙醛加合物具有很强的免疫原性，刺激机体产生抗体引起免疫损伤，导致包括蛋白酶在内的重要蛋白质以及DNA的损伤[13]。

NASH和AH可能存在共同的发病机制，即“二次打击”学说[14-15]。酒精、肥胖、糖尿病等因素作为初次打击，通过氧化应激促使反应性氧化物增加，而诱发肝脏脂肪聚集。在氧化应激相关的脂质过氧化及炎性细胞因子的作用下，使脂肪变的肝细胞发生第二次打击，造成炎症、坏死和纤维化。这也解释了临床中存在的ALD与NAFLD重叠现象。

四、诊断

1. 饮酒史：饮酒史可能是鉴别NAFLD和ALD的重要条件。2010年最新修订的中国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南规定，NAFLD诊断需满足无饮酒史或饮酒折合乙醇量 < 140 g/周（女性 < 70 g/周）；ALD诊断标准包括长期饮酒史，一般超过5年，折合乙醇量男性 ≥ 40 g/d，女性 ≥ 20 g/d，或2周内有大量饮酒史，折合乙醇量 > 80 g/d。同时，饮酒是NAFLD诱发和加重因素，而肥胖也是ALD的重要危险因素。因此，不能单凭饮酒量的多少来区分NAFLD和ALD，主要还是发病机制不同导致了这两种疾病。当然，有时也不能忽略酒精滥用和代谢因素并存的可能。

2. 临床表现：两者临床表现均无特异性。ALD更容易出现慢性肝炎和肝硬化的表现，包括食欲减退、恶心呕吐、饮酒后腹泻、乏力消瘦、肝区疼痛、黄疸、脾大、腹腔积液、贫血等，特征性的体征还包括腮腺肿大，掌腱膜挛缩症以及男性女性化体征[16]。同时，ALD与高血压、高尿酸血症密切相关。NAFLD常表现为右上腹的胀痛、不伴体重减轻的腹泻、易疲乏等症状，多毛症和不孕不育（女性多卵巢巢）也比较常见，70%以上的患者存在超重[17]。此外NAFLD常伴发与IR相关的CVD、2型糖尿病、高脂血症、高血压等疾病，肝脏本身的损伤表现反而退其次。

3. 生物化学检查：转氨酶的升高是NAFLD最常见的生物化学异常，通常高于正常值上限的1~4倍，其中ALT水平往往高于AST，AST/ALT比值通常 < 1 ；由于酒精的代谢产物乙醛可使酶的活性因子维生素B6下降，且肝组织内ALT比AST活性受到抑制更显著，致使ALD患者的AST/ALT > 2 ，如果比值 > 3 则更能区别酒精引起的肝脏损伤[18]。 γ -谷氨酰转氨酶（GGT）升高是ALD的重要特征，酒精本身有诱导肝细胞合成GGT增多的作用，同时又通过损伤肝细胞微粒体，使其释放GGT入血，因此升高幅度较NAFLD患者更大；如果排除酒精因素，GGT的升高与CVD密切相关。平均红细胞体积的升高、血清糖缺陷转铁蛋白阳性是ALD的另一个重要特征，戒酒后可显著改变。其他指标如胆红素、血小板和凝血酶原时间等水平的异常，ALD较NAFLD更多见，表明ALD的肝脏损伤更为严重。美国学者提出了ALD/NAFLD指数（ALD/NAFLD Index, ANI）来鉴别酒精性的肝损伤，该模型根据平均红细胞体积、AST/ALT、人体质量指数及性别指标计算出ANI值 $= -58.5 + 0.637 \times$ 平均红细胞体积 $+ 3.91 \times$ (AST/ALT) $- 0.406 \times$ 人体质量指数 $+ 6.35$ （如果为男性），若ANI值 > 0 ，则倾向于ALD的诊断[19]。尽管该指数准确率很高，但对于肝硬化和终末期肝病模型评分较高的患者仍不适用，因为MCV及AST/ALT的升高在各种原因引起的肝硬化中也可见。

4. 影像学检查：超声、CT和磁共振成像在脂肪肝的诊断上都有重要的作用，虽不能确定脂肪肝的具体原因，但随着疾病的进展仍显现出一定的特征。如ALD患者较NAFLD患者更容易出现终末期肝病，前者影像学可见肝脏硬化性改变比较明显，常常伴随有失代偿期的表现，如食道静脉曲张、腹水等。日本学者对比AC和病毒性肝炎肝硬化的磁共振成像表现，发现AC患者尾状叶增大及肝右叶下段切迹显像比较多见[20]。ALD患者甚至由于增大的肝左叶或肝尾状叶压迫肝静脉和下腔静脉而出现假性Budd-Chiari综合征[21]。而NAFLD患者失代偿期的表现极少，动脉粥样硬化的改变远超过ALD患者。

5. 组织学检查：ALD的炎症一般比NAFLD重，且存在一些特异的组织学特征，包括硬化性玻璃样坏死（指同时出现中央静脉周围致密纤维化，Malory小体聚集及腺泡3带肝细胞坏死）、肝静脉闭塞灶、酒精性气球样变（腺泡3带小泡脂肪变性）和胆汁淤积。而NAFLD更容易出现严重的脂肪变性、糖原核、脂质肉芽肿及蜡质样细胞。Sanderson和Smyrk[22]利用免疫组织化学方法标记肝组织的蛋白酪氨酸磷酸酶1B和胰岛素受体来鉴别ASH和NASH，前者是后者负性调节的一种蛋白，其表达的增加见于肥胖者，可能与代谢综合征相关。该检测能鉴别出70.0%和87.8%的临床确诊的ASH和NASH病例。虽然该方法并未在临床应用中得到广泛验证，但也为NAFLD和ALD的鉴别提供了新的思路。

五、治疗

NAFLD和ALD的致病因素、自然转归及预后都不相同，因此治疗的策略也有差异。

NAFLD的主要死亡原因为肿瘤和CVD，因而其首要的目标是改善IR，纠正代谢紊乱，然后是减少肝脏脂肪沉积，避免NASH和肝功能失常。治疗策略包括减肥、运动、饮食及药物治疗，药物主要有胰岛素增敏剂、抗氧化及抗炎保肝等，疗程一般为6~12个月，而需要肝移植的病例相对较少。然而值得注意的是，2010年，来自美国和欧洲的随机双盲安慰剂对照研究结果显示，无论是匹格列酮还是罗格列酮对NASH特别是其肝纤维化的防治都无明确的效果，NASH患者肝病治疗的抗氧化剂维生素E虽较安慰剂组有一定治疗效果，但同样无助于NASH相关纤维化的消退[23-24]。

严格戒酒和营养支持是ALD患者主要治疗措施，对AH的早期发现和早期干预（如糖皮质类固醇治疗）可以改善患者的生存率。抗氧化及抗炎、抗肝纤维化治疗也同样重要。重症AH及终末期AC患者肝移植可能是其重要的选择。

六、小结

迄今为止为止,有关NAFLD和ALD尤其是单纯脂肪肝阶段的鉴别很少。总的来说,人群中NAFLD的发生率较ALD高,且常伴有代谢综合征组分的存在,CVD是影响其预后的重要因素,ALD则更容易发生严重的肝病,预后较差,饮酒时间、饮酒量及饮酒方式是其重要的危险因素;两者的诱发因素不同,但在疾病发展过程中可能存在多种共同通路且互相影响,因而两者的发病机制既有区别又有联系;临床诊断中,ALD和NAFLD在饮酒史、临床表现、生物化学指标及病理组织学等方面都有一定鉴别点,但需注意两者重叠存在的可能性;NAFLD的治疗主要是改善IR,ALD最重要的治疗措施是严格戒酒和营养支持,抗炎、阻止肝纤维化在两者治疗中都很重要,肝移植是终末期肝病的可靠选择。我们仍需更多的研究进行佐证,使两者的诊断和治疗更趋于规范和实用。

参考文献

- [1]Beier JI, McClain CJ. Mechanisms and cell signaling in alcoholic liver disease. *Biol Chem*, 2010, 391: 1249-1264.
- [2]Bugianesi E, Moscatiello S, Ciaravella MF, et al. Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Pharm Des*, 2010, 16: 1941-1951.
- [3]Chitturi S, Wong VW, Farrell G. Nonalcoholic fatty liver in Asia: Firmly entrenched and rapidly gaining ground. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26 Suppl 1: 163-172.
- [4]Okanoue T, Umemura A, Yasui K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26 Suppl 1: 153-162.
- [5]Li YM, Chen WX, Yu CH, et al. An epidemiological survey of alcoholic liver disease in Zhejiang province. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi*, 2003, 11: 647-649. (in Chinese)
厉有名, 陈卫星, 虞朝辉, 等. 浙江省酒精性肝病流行病学调查概况. *中华肝脏病杂志*, 2003, 11: 647-649.
- [6]Zhou YJ, Li YY, Nie YQ, et al. Prevalence of fatty liver disease and its risk factors in the population of South China. *World J Gastroenterol*, 2007, 13: 6419-6424.
- [7]Fan JG, Zhu J, Li XJ, et al. Epidemiological survey of prevalence of fatty liver and its risk factors in a general adult population of Shanghai. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi*, 2005, 13: 83-88. (in Chinese)
范建高, 朱军, 李新建, 等. 上海市成人脂肪肝患病率及其危险因素流行病学调查. *中华肝脏病杂志*, 2005, 13: 83-88.
- [8]Qin YJ, Sun JS, Wang BY, et al. The differences of the blood routine indexes in patients with fatty liver and non-fatty liver. *Linchuang Gandanbing Zazhi*, 2010, 26: 163-166. (in Chinese)
秦永军, 孙杰生, 王炳元, 等. 脂肪肝与非脂肪肝患者血常规的差异分析. *临床肝胆病杂志*, 2010, 26: 163-166.
- [9]Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*, 1999, 116: 1413-1419.
- [10]Cheung O, Sanyal AJ. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*, 2010, 26: 202-208.
- [11]Gentile CL, Frye MA, Pagliassotti MJ. Fatty acids and the endoplasmic reticulum in nonalcoholic fatty liver disease. *Biofactors*, 2011, 37: 8-16.
- [12]Schaffert CS, Duryee MJ, Hunter CD, et al. Alcohol metabolites and lipopolysaccharide: roles in the development and/or progression of alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol*, 2009, 15: 1209-1218.
- [13]Setshedi M, Wands JR, Monte SM. Acetaldehyde adducts in alcoholic liver disease. *Oxid Med Cell Longev*, 2010, 3: 178-185.
- [14]Serviddio G, Bellanti F, Sastre J, et al. Targeting mitochondria: a new promising approach for the treatment of liver diseases. *Curr Med Chem*, 2010, 17: 2325-2337.
- [15]Mantena SK, King AL, Andringa KK, et al. Novel interactions of mitochondria and reactive oxygen/nitrogen species in alcohol mediated liver disease. *World J Gastroenterol*, 2007, 13: 4967-4973.
- [16]Wang BY, Ao R. Clinical diagnosis and evaluation of alcoholic liver disease. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi*, 2010, 18: 175-177. (in Chinese)
王炳元, 敖然. 酒精性肝病临床诊断与评估. *中华肝脏病杂志*, 2010, 18: 175-177.
- [17]Baranova A, Tran TP, Birerdinc A, et al. Systematic review: association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33: 801-814.
- [18]Xie DW, Liu CX, Wang BY, et al. Comparison of routine blood parameters and blood biochemical parameters between patients with alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*, 2010, 18: 2654-2659. (in Chinese)
谢大伟, 刘翠香, 王炳元, 等. 酒精性脂肪性肝病与非酒精性脂肪性肝病的血液生化学检查特点. *世界华人消化杂志*, 2010, 18: 2654-2659.
- [19]Dunn W, Angulo P, Sanderson S, et al. Utility of a new model to diagnose an alcohol basis for steatohepatitis. *Gastroenterology*, 2006, 131: 1057-1063.
- [20]Okazaki H, Ito K, Fujita T, et al. Discrimination of alcoholic from virus-induced cirrhosis on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*, 2000, 175: 1677-1681.
- [21]Li YL, Wang BY. Pseudo-Buddi-Chiari syndrome. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi*, 2009, 17: 150-151. (in Chinese)

李异玲, 王炳元. 假性Buddi-Chiari综合征. 中华肝脏病杂志, 2009, 17: 150-151.

[22]Sanderson SO, Smyrk TC. The use of protein tyrosine phosphatase 1B and insulin receptor immunostains to differentiate nonalcoholic from alcoholic steatohepatitis in liver biopsy specimens. *Am J Clin Pathol*, 2005, 123: 503-509.

[23]Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*, 2010, 362: 1675-1685.

[24]Ratziu V, Charlotte F, Bernhardt C, et al. Long-term efficacy of rosiglitazone in nonalcoholic steatohepatitis: results of the fatty liver improvement by rosiglitazone therapy (FLIRT 2) extension trial. *Hepatology*, 2010, 51: 445-453.

(收稿日期: 2011- 06 -22)

(本文编辑: 黄晨)

中华医学会肝脏病杂志版权